

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XII

Capítulo 16

HEPATITES VIRAIS B E C: EPIDEMIOLOGIA, NOVAS TERAPIAS E PERSPECTIVAS FUTURAS

BERNARDO BORDIGNON DANIEL¹
RITA DE CÁSSIA POSSAMAI¹
JOSIANE RODRIGUES DA SILVEIRA¹
ANA EDUARDA MENDEL SCHNEIDER¹
ANDIHEL DIONISIO RAMOS¹
BRENDON MATEUS PONTES¹
GLENDA VIEGAS DA CUNHA DE ABREU¹
MATHEUS AUGUSTO DOS REIS¹
VITÓRIA MARTINS FERREIRA¹
YAN PRATES PIMENTEL¹
THIAGO NOGUEIRA DA SILVA¹
ERNESTO YUJI HARANO ALVES¹
VINICIUS NETO MEM DE SÁ¹
LEANDRO DE OLIVEIRA SILVA¹
IZABELLE SILVA LOBO¹

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Palavras-chave
Hepatitis Virais; Epidemiologia; Novas Terapias.

INTRODUÇÃO

As hepatites B e C permanecem entre as principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular, diferindo em biologia e tratabilidade. No HBV, a persistência do cccDNA e a integração genômica limitam a “cura funcional”, mesmo sob supressão virológica prolongada (BOONSTRA *et al.*, 2025; ZOULIM *et al.*, 2024). Já no HCV, os antivirais de ação direta elevaram a resposta virológica sustentada para >90%, mas o acesso desigual, a reinfeção e a ausência de vacina ainda dificultam a eliminação (KERKAR *et al.*, 2024; FLEURENCE *et al.*, 2025; GARBUGLIA *et al.*, 2024; GANDHI *et al.*, 2025). No Brasil, observa-se queda na detecção de HBV, com predomínio da transmissão sexual, enquanto o HCV concentra-se em idosos, sobretudo no Sul e Sudeste, com mortalidade crescente (BRASIL, 2025). O objetivo deste estudo foi sintetizar a epidemiologia recente das hepatites B e C no Brasil e o estado atual das terapias, discutindo implicações clínicas e programáticas para o SUS (HUI *et al.*, 2025; DIAO *et al.*, 2025; JIAN *et al.*, 2025; FLEURENCE *et al.*, 2025; BRASIL, 2025).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de julho de 2025, por meio de pesquisa na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: ("Hepatitis B" OR HBV OR "Hepatitis C" OR HCV) AND ("epidemiology" OR prevalence OR incidence OR burden OR surveillance) AND (therapy OR treatment). Desta busca, foram encontrados 494 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados nos últimos cinco anos, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos

do tipo revisão, revisão sistemática ou meta-análise, disponibilizados na íntegra e de acesso gratuito. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam especificamente hepatite B e/ou C, que tratavam predominantemente de modelos animais sem aplicabilidade clínica direta ou que apresentavam conclusões pouco definidas em relação ao tema.

Após os critérios de seleção, restaram 29 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados, além do Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais 2025, utilizado como fonte complementar para dados nacionais. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando epidemiologia, novos tratamentos e perspectivas futuras.

RESULTADOS

Epidemiologia da hepatite B no Brasil (2000-2024) (BRASIL, 2025)

- Casos confirmados: 302.351.
- Distribuição regional: Sudeste (34%) e Sul (31%) concentram a maioria; Norte (15%), Nordeste (11%) e Centro-Oeste (9%).
- Tendência temporal: queda de 34,6% na taxa de detecção entre 2014–2024 (8,1 → 5,3/100 mil).
- Perfil demográfico: predominância em homens (55%, razão M:F = 14:10 em 2024); maior concentração entre 30-49 anos. Em 2024, aumento relativo em ≥ 60 anos (22%).
- Raça/cor (2024): maioria entre pardos e pretos (55,5%), seguidos de brancos (35,1%).
- Forma clínica: maioria crônica (72,7%).
- Transmissão: via sexual predominante (51,6%) entre os casos com informação disponível.
- Gestantes: 10,3% dos casos (2000–2024), principalmente entre 20–29 anos.

- Coinfecção HIV-HBV: 5% dos casos, maior no Sudeste (6,6%).

- Mortalidade (2000–2024): 21.065 óbitos, sendo 51,9% por causa básica. Redução de 50% no coeficiente de mortalidade entre 2014-2024 (0,2 → 0,1/100 mil), com maior risco em homens e na região Norte (0,3/100 mil em 2024).

Epidemiologia da hepatite C no Brasil (2000-2024) (BRASIL, 2025)

- Casos confirmados: 342.328.

- Distribuição regional: Sudeste (57,7%) e Sul (27%) concentram a maioria; Nordeste (7,5%), Centro-Oeste (4%) e Norte (3,8%).

- Tendência temporal: mudança da definição em 2015 elevou a detecção; pico em 2018 (12,2/100 mil) seguido de queda para 9,1/100 mil em 2024.

- Perfil demográfico: predominância em homens (57,2%, razão M:F = 12:10 em 2024); maior concentração em ≥60 anos (24,7% do total; 19,3/100 mil em 2024).

- Raça/cor (2024): brancos (45%), pardos (35,2%) e pretos (11,1%).

- Forma clínica: maioria crônica (74,8%).

- Transmissão: informação ignorada em 60%; entre os casos conhecidos, uso de drogas (10,4%), relação sexual (9,4%) e transfusão (8,4%). Em 2024, a via sexual superou as demais.

- Coinfecção HIV-HCV: 7,9% dos casos (2008–2024), maior no Centro-Oeste (9,8% em 2024).

- Mortalidade (2000–2024): 72.242 óbitos, sendo 51,6% por causa básica. Maior no Sudeste (55,8%) e Sul (23,5%). Redução de 60% do coeficiente entre 2014-2024 (0,4/100 mil em 2024), mas mortalidade maior em homens (razão 17:10).

Tratamento atual da hepatite B

Os análogos de nucleotídeos representam a base do tratamento da hepatite B crônica, pois

atuam inibindo a transcriptase reversa do HBV e bloqueando a síntese do DNA viral. Entre eles, destacam-se o tenofovir alafenamida (TAF) e o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), que apresentam eficácia semelhante na supressão da replicação, mas com perfis de segurança distintos (CHEN *et al.*, 2025).

O TAF tende a preservar melhor a função renal e a densidade óssea, sendo preferível em pacientes com risco de toxicidade (CHEN *et al.*, 2025). Mesmo em indivíduos com ALT normal, o tratamento pode trazer benefícios, especialmente quando associado ao interferon peguilhado (IFN-PEG) em seguimento prolongado (DIAO *et al.*, 2025). A chamada “cura funcional”, definida como perda sustentada do HBsAg e DNA-HBV indetectável após a terapia, ainda é rara com monoterapia, razão pela qual esquemas combinados vêm sendo avaliados (JIAN *et al.*, 2025).

Quanto à resistência, tanto TAF/TDF quanto entecavir apresentam baixo risco populacional, mas a vigilância laboratorial contínua é indispensável para identificar falhas precoces e orientar ajustes terapêuticos (LUMLEY *et al.*, 2025).

Tratamento atual da hepatite C

Os antivirais de ação direta (DAAs) transformaram o manejo da hepatite C, bloqueando proteínas essenciais da replicação viral e alcançando RVS >95% com esquemas pangenotípicos como sofosbuvir-velpatasvir (12 semanas) ou glecaprevir-pibrentasvir (8 semanas) em não cirróticos.

Na cirrose compensada avalia-se resistência, enquanto na descompensada pode ser necessário incluir ribavirina. O tratamento é eficaz também em coinfecção pelo HIV, mas requer cautela quanto a interações. Em gestantes, recomenda-se apenas rastreamento, e em crianças ≥3 anos os DAAs mantêm alta eficácia (KERKAR *et al.*, 2024).

Na infecção aguda, iniciar precocemente aumenta a RVS e reduz a transmissão (FASANO *et al.*, 2024). Em grupos-chave, como usuários de drogas injetáveis e HSH vivendo com HIV, a reinfeção continua relevante, exigindo redução de danos e retratamento oportuno.

Modelos descentralizados (prisões, áreas remotas e serviços comunitários) ampliam o acesso e reduzem mortalidade (FLEURENCE *et al.*, 2025; TORRE *et al.*, 2024). Contudo, mesmo após a cura virológica, pode persistir disfunção imune, justificando seguimento estratificado por risco (ABDELAZIZ *et al.*, 2025).

Novas terapias para hepatite B: agentes que miram o vírus

As novas abordagens terapêuticas contra o vírus da hepatite B (VHB) têm como objetivo principal reduzir a multiplicação do vírus e a quantidade de antígenos circulantes, facilitando assim a resposta do sistema imune do paciente. Atualmente, quatro grandes frentes de pesquisa vêm mostrando resultados promissores:

Interferência de RNA (siRNA/ASO)

Essa técnica “silencia” o RNA do vírus, impedindo que ele produza proteínas importantes para sua sobrevivência. O resultado é a diminuição do antígeno de superfície (HBsAg). O siRNA ligado a GalNAc tem se mostrado especialmente eficaz, sobretudo em pacientes com níveis baixos de HBsAg antes do tratamento e quando usado em conjunto com análogos de nucleos(t)ídeos ou interferon peguilado. Em geral, apresenta boa segurança, utilizando sistemas de entrega como GalNAc ou nanopartículas lipídicas (NGUYEN *et al.*, 2024; ANGELICE *et al.*, 2024; HUI *et al.*, 2025).

Moduladores do capsídeo (CAM)

Esses medicamentos atrapalham a montagem da cápsula do vírus, reduzindo a produção de DNA/RNA viral e, em alguns casos, também

do HBsAg. Isoladamente, seu efeito no HBsAg é limitado, mas eles se mostram mais úteis quando combinados com outras terapias (HUI *et al.*, 2025; LI *et al.*, 2024).

Inibidores de entrada

O foco aqui é impedir que o vírus consiga entrar novamente nas células do fígado. Eles bloqueiam o receptor NTCP, usado pelo VHB para penetrar nos hepatócitos. A bulevirtida, por exemplo, já mostrou benefícios claros em pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite D (VHD). Contudo, em casos de VHB isolado, o efeito sobre o HBsAg é pequeno, sugerindo que seu papel seja mais como medicamento auxiliar (HUI *et al.*, 2025; LI *et al.*, 2024).

Silenciamento/edição do cccDNA e Alvos do Eixo HBx–SMC5/6

O cccDNA funciona como um “estoque” permanente do vírus dentro das células, dificultando a cura. Novas estratégias buscam desligar ou editar esse DNA viral. Entre elas:

- Agonistas nucleares (como o FXR): que conseguem reduzir modestamente o HBsAg;
- Edição epigenética/CRISPRi: que mostra grande potencial em modelos experimentais, embora ainda enfrente desafios de segurança e entrega;
- MicroRNAs anti-HBx: que também têm mostrado queda de HBsAg em estudos iniciais (KUMAR *et al.*, 2024; HE *et al.*, 2024; BÄCHER *et al.*, 2024; BOONSTRA *et al.*, 2025; ANGELICE *et al.*, 2024).

Em resumo, esses agentes conseguem reduzir a replicação viral e os níveis de HBsAg, mas sozinhos raramente levam à “cura funcional” (perda sustentada do HBsAg). Por isso, o caminho mais promissor é combiná-los com terapias imunomoduladoras, reforçando a ideia de estratégias integradas (HUI *et al.*, 2025; CHEN *et al.*, 2025).

Novas terapias para hepatite B: imunomodulação

A hepatite B crônica está associada a um estado de tolerância imunológica, em que células apresentadoras de antígeno não funcionam adequadamente, células NK estão comprometidas e linfócitos T encontram-se “exaustos”. Esse cenário dificulta a eliminação do HBsAg, mesmo quando a replicação viral é controlada. Por isso, a imunomodulação tende a funcionar melhor quando a carga antigênica já foi previamente reduzida por agentes “*virus-targeting*” (como siRNA ou moduladores de capsídeo), em vez de ser usada de forma isolada (WU *et al.*, 2025; HUI *et al.*, 2025; SHU *et al.*, 2025).

Entre as principais estratégias de imunomodulação destacam-se:

- Vacinas terapêuticas: estimulam a resposta imune específica contra o vírus, aumentam a soroconversão do HBeAg e reduzem o HBsAg. Mostram boa segurança e são especialmente úteis após queda prévia de antígeno (GETA *et al.*, 2024; HUI *et al.*, 2025; DING *et al.*, 2025).

- Agonistas de TLR7/8: ativam a imunidade inata e melhoram a apresentação antigênica, mas reduzem pouco o HBsAg quando usados sozinhos, funcionando melhor como adjuvantes (SHU *et al.*, 2025; HUI *et al.*, 2025).

- Bloqueio de *checkpoints* (PD-1/PD-L1): busca “reenergizar” os linfócitos T exaustos. Pode reduzir HBsAg, sobretudo em pacientes com níveis basais baixos e quando associado a silenciadores de RNA. Exige, porém, seleção cuidadosa e monitorização de segurança (HUI *et al.*, 2025; WU *et al.*, 2025).

- Anticorpos biespecíficos engajadores de linfócitos T: em estudos pré-clínicos, promovem a destruição dirigida de hepatócitos infectados, mas ainda enfrentam desafios quanto à seletividade hepática e risco de citotoxicidade sistêmica (XIE & PROTZER, 2024).

Na prática translacional, análogos de nucleos(t)ídeos sozinhos restauram apenas parcialmente a função de circuitos imunológicos inatos e de linfócitos T não convencionais. Já o interferon peguado e os agonistas de TLR apresentam ação mais ampla nesses eixos, oferecendo biomarcadores úteis para definir e monitorar combinações (SHU *et al.*, 2025).

Em resumo, o modelo atual de tratamento combina redução significativa da carga antigênica com o uso de imunomoduladores (vacinas terapêuticas, agonistas de TLR, bloqueadores de *checkpoints* e engajadores de células T). O acompanhamento por biomarcadores simples, como a cinética do HBsAg, ajuda a guiar o momento ideal de iniciar, intensificar ou até suspender o tratamento, aumentando a chance de alcançar a chamada “cura funcional” com segurança aceitável (WU *et al.*, 2025; HUI *et al.*, 2025; GETA *et al.*, 2024; XIE & PROTZER, 2024; SHU *et al.*, 2025).

Estratégias combinadas rumo à “cura funcional” do HBV

As combinações terapêuticas para alcançar a chamada “cura funcional” do VHB partem de dois fatos biológicos fundamentais:

1. O DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) permanece no núcleo dos hepatócitos como um reservatório estável do vírus.

2. O DNA viral pode se integrar ao genoma da célula hospedeira, mantendo a produção contínua do antígeno de superfície (HBsAg).

Por isso, o uso isolado de análogos de nucleos(t)ídeos raramente leva à perda sustentada do HBsAg e, após suspensão prolongada, geralmente ocorre rebote da infecção (BOONSTRA *et al.*, 2025; ZOULIM *et al.*, 2024; JIAN *et al.*, 2025).

Os melhores resultados clínicos têm sido obtidos com a combinação de silenciadores de RNA (siRNA/ASO), que reduzem rapidamente

os níveis de HBsAg, com interferon peguilado, aumentando as taxas de perda de HBsAg ao fim e até 24 semanas após o tratamento. Outros recursos, como vacinas terapêuticas, podem consolidar a resposta, enquanto bloqueadores de *checkpoints* imunes e anticorpos biespecíficos surgem como opções promissoras em estudo, sobretudo em pacientes com níveis basais baixos de HBsAg (HUI *et al.*, 2025; WU *et al.*, 2025; GETA *et al.*, 2024; XIE & PROTZER, 2024).

De forma isolada, essas novas terapias ainda mostram impacto limitado: a taxa de “cura funcional” é mínima e cerca de 20% dos pacientes recaem após a suspensão. Isso reforça a necessidade de reprogramar a resposta imune com agentes como interferon ou agonistas de TLR7/8, além de simplesmente reduzir os antígenos virais (CHEN *et al.*, 2025; SHU *et al.*, 2025).

A retirada de análogos só deve ser cogitada em pacientes não cirróticos, HBeAg negativos e com HBsAg baixo, geralmente <100 UI/mL em asiáticos e <1.000 UI/mL em caucasianos, preferindo-se associar interferon e/ou vacinação para consolidar a resposta (WU *et al.*, 2025). Biomarcadores simples ajudam a guiar essas decisões: durante 12–24 semanas de interferon, valores de HBsAg ≥ 200 UI/mL ou queda <1 log₁₀ indicam baixa chance de sucesso. Outros marcadores, como HBcrAg e RNA pré-ge-nômico, podem refinar ainda mais a estratificação (WU *et al.*, 2025; ZOULIM *et al.*, 2024).

No futuro, abordagens que atinjam diretamente o cccDNA (por silenciamento epigenético ou edição genética) e o eixo HBx–SMC5/6 podem aumentar a durabilidade da resposta, embora ainda estejam em fases iniciais de pesquisa (KUMAR *et al.*, 2024; BÄCHER *et al.*, 2024; HE *et al.*, 2024).

Vacinas para hepatite C: status e desafios de cobertura

Mesmo com as altas taxas de cura alcançadas pelos antivirais orais, a ausência de uma vacina preventiva contra o HCV ainda permite a continuidade da transmissão e permanece como prioridade estratégica (GARBUGLIA *et al.*, 2024; FLEURENCE *et al.*, 2025; KERKAR *et al.*, 2024).

Os principais candidatos a vacina seguem duas linhas de pesquisa:

- Vacinas de resposta humoral (E1/E2): estimulam a produção de anticorpos neutralizantes. Apesar dos avanços no desenho estrutural, na otimização da glicosilação, no uso de adjuvantes potentes e de nanopartículas, os resultados em humanos ainda são insuficientes.

- Vacinas de resposta celular: utilizam vetores que expressam antígenos não estruturais, capazes de induzir uma resposta ampla de linfócitos T. No entanto, em estudos de alto risco, não conseguiram impedir a cronificação da infecção, apenas reduziram o pico de RNA viral.

Além dessas, plataformas de mRNA e combinações que unem resposta humoral e celular estão em fases iniciais de desenvolvimento (GARBUGLIA *et al.*, 2024). O grande obstáculo é a variabilidade genética do vírus e sua capacidade de escapar do sistema imune, o que explica por que, até agora, nenhum candidato conseguiu prevenir de forma sustentada a infecção crônica (GARBUGLIA *et al.*, 2024; FASANO *et al.*, 2024).

Mesmo que uma vacina eficaz seja alcançada, sua cobertura populacional dependerá de superar barreiras sociais e logísticas, especialmente entre pessoas que usam drogas injetáveis. Entre os desafios estão: acesso limitado, estigma e criminalização, hesitação vacinal e abandono em esquemas com múltiplas doses. Para enfrentá-los, são propostas estratégias como:

- educação por pares em programas de redução de danos;
- oferta em pontos de baixo limiar (unidades móveis, farmácias, presídios, serviços para dependência de opioides);
- esquemas vacinais simplificados com lembretes;
- e cooferta junto a vacinas contra HAV/ HBV, combinada com testagem e tratamento do HCV (GANDHI *et al.*, 2025; KERKAR *et al.*, 2024; FLEURENCE *et al.*, 2025).

Em resumo, a vacina ideal deverá combinar ampla capacidade de neutralização com uma resposta celular robusta. Até lá, o sucesso imediato depende menos da biotecnologia e mais da implementação prática em populações de maior risco, onde o impacto epidemiológico será mais relevante (GARBUGLIA *et al.*, 2024; GANDHI *et al.*, 2025; KERKAR *et al.*, 2024; FLEURENCE *et al.*, 2025; FASANO *et al.*, 2024).

Implicações programáticas para eliminação no Brasil

O eixo central das estratégias de eliminação é encurtar a chamada cascata de cuidado, ou seja, reduzir o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento.

No caso do HCV, a prioridade é adotar o modelo *test-and-treat*, com fluxo único: triagem → confirmação → início da terapia antiviral na mesma visita. Sempre que possível, deve-se usar o teste de RNA no ponto de cuidado. Em locais onde a biologia molecular não está disponível, o antígeno do *core* pode ser utilizado como alternativa confiável. Além disso, recomenda-se descentralização da prescrição e dispensação dos medicamentos, uso de equipes móveis, teleassistência e implantação de protocolos específicos em prisões e serviços de redução de danos. Nestes ambientes, deve-se adotar a estratégia de triagem *opt-out* (em que o teste

é realizado automaticamente, a menos que o indivíduo recuse), seguida de confirmação e início imediato do tratamento, orientados por análises espaço-temporais que identificam os territórios de maior risco (LE *et al.*, 2024; FLEURENCE *et al.*, 2025; GIZAMBA *et al.*, 2025).

No caso do HBV, o manejo deve ser personalizado com base no risco clínico e em biomarcadores:

- ampliar a indicação terapêutica para além da elevação de ALT, tratando também pacientes com risco de progressão;
- preferir tenofovir alafenamida (TAF) em casos de risco ósseo/renal e quando houver viabilidade orçamentária;
- reconhecer que a perda sustentada de HBsAg com monoterapia é rara, sendo necessário planejar combinações ou sequências terapêuticas em centros de referência;
- manter medidas rigorosas de prevenção da transmissão vertical, com triagem pré-natal, vacinação ao nascer e profilaxia para gestantes com alta carga viral.

A cinética do HBsAg entre 12-24 semanas ajuda a guiar condutas. A ausência de queda significativa sugere a necessidade de intensificar com interferon ou mudar a estratégia. A retirada de análogos deve ser restrita a pacientes não cirróticos, criteriosamente selecionados, e sempre com vigilância próxima. Além disso, é essencial reforçar a vigilância da resistência viral, com monitoramento laboratorial integrado e acompanhamento virológico sistemático (BRASIL, 2025; DIAO *et al.*, 2025; CHEN *et al.*, 2025; JIAN *et al.*, 2025; WU *et al.*, 2025; LUMLEY *et al.*, 2025).

Na estratégia regionalizada, as ações devem se adaptar ao perfil epidemiológico:

- Sul e Sudeste: foco em pessoas ≥ 60 anos, garantindo confirmação diagnóstica ágil e início imediato do tratamento.

- Norte e Nordeste: prioridade para teleatendimento, equipes itinerantes e uso ampliado do antígeno do *core* como alternativa diagnóstica.

Em resumo, o avanço contra o HCV depende principalmente da eficiência programática, enquanto no HBV é necessário ampliar o número de pacientes tratados, usar biomarcadores para guiar decisões e apostar em combinações terapêuticas, sempre sustentadas por boa logística, suprimento contínuo e monitoramento adequado (BRASIL, 2025; LE *et al.*, 2024; FLEURENCE *et al.*, 2025; DIAO *et al.*, 2025; CHEN *et al.*, 2025; JIAN *et al.*, 2025; WU *et al.*, 2025; LUMLEY *et al.*, 2025; GIZAMBA *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

No Brasil, a hepatite B apresenta queda sustentada na detecção, com predomínio da transmissão sexual e mortalidade ainda desigual entre regiões, enquanto a hepatite C permanece

concentrada no Sul e Sudeste e em pessoas acima de 60 anos, mantendo alta mortalidade e perdas na cascata de cuidado.

No HBV, o tenofovir alafenamida mostra eficácia semelhante, porém maior segurança que o disoproxil, embora a perda sustentada de HBsAg em monoterapia siga rara, o que reforça a necessidade de combinações terapêuticas guiadas por biomarcadores. Já no HCV, os antivirais de ação direta atingem RVS superior a 95%, mas a eliminação depende de adoção de estratégias *test-and-treat*, uso ampliado do antígeno do *core* e iniciativas de microeliminação em populações-chave.

Assim, o enfrentamento das hepatites B e C exige integração entre vigilância epidemiológica, inovação terapêutica e políticas de saúde pública voltadas para diagnóstico precoce, acesso ampliado e redução das desigualdades regionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELAZIZ, A.I. *et al.* Unveiling the nexus between direct-acting antivirals in hepatitis C virus elimination and immune response. *Clinical and Experimental Medicine*, v. 25, p. 269, 2025. doi: 10.1007/s10238-025-01811-y.
- ANGELICE, G.P. *et al.* Evaluation of Interfering RNA efficacy in treating hepatitis B: is it promising? *Viruses*, v. 16, p. 1710, 2024. doi: 10.3390/v16111710.
- BÄCHER, J. *et al.* SMC5/6-mediated transcriptional regulation of hepatitis B virus and its therapeutic potential. *Viruses*, v. 16, p. 1667, 2024. doi: 10.3390/v16111667.
- BOONSTRA, A. & SARI, G. HBV cccDNA: the molecular reservoir of hepatitis B persistence and challenges to achieve viral eradication. *Biomolecules*, v. 15, p. 62, 2025. doi: 10.3390/biom15010062.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico: hepatites virais 2025. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.
- CHEN, J. *et al.* Functional cure with new antiviral therapy for hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology International*, v. 19, p. 773, 2025. doi: 10.1007/s12072-025-10823-5.
- CHEN, L. *et al.* Comparison of the effects of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and tenofovir alafenamide (TAF) on liver function in patients with hepatitis B: a meta-analysis. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, v. 31, p. 124, 2025.
- DIAO, Y. *et al.* Efficacy of antiviral therapy in chronic hepatitis B patients with normal alanine aminotransferase: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 2025, 2025. doi: 10.1155/cjgh/7689981.
- DING, L. *et al.* The significance of antibody to hepatitis B surface antigen in infection and clearance of hepatitis B virus. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 21, p. 2445283, 2025. doi: 10.1080/21645515.2024.2445283.
- FASANO, M. *et al.* Acute hepatitis C: current status and future perspectives. *Viruses*, v. 16, p. 1739, 2024. doi: 10.3390/v16111739.
- FLEURENCE, R.L. *et al.* Global elimination of hepatitis C virus. *Annual Review of Medicine*, v. 76, p. 29, 2025. doi: 10.1146/annurev-med-050223-111239.
- GANDHI, K. *et al.* Challenges in coverage of future hepatitis C vaccines: review and potential solutions. *Vaccine*, v. 59, p. 127256, 2025. doi: 10.1016/j.vaccine.2025.127256.
- GARBUGLIA, A.R. *et al.* Update on hepatitis C vaccine: results and challenges. *Viruses*, v. 16, p. 1337, 2024. doi: 10.3390/v16081337.
- GETA, M. *et al.* Efficacy and safety of therapeutic vaccines for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials update. *Medicine*, v. 103, e39344, 2024. doi: 10.1097/MD.00000000000039344.
- GIZAMBA, J.M. *et al.* Insights into the spatial epidemiology of hepatitis C infection: systematic synthesis of area-level determinants and spatiotemporal analyses. *BMC Public Health*, v. 25, 2025. doi: 10.1186/s12889-025-21668-w.
- HE, W. *et al.* Targeting HBV cccDNA levels: key to achieving complete cure of chronic hepatitis B. *Pathogens*, v. 13, p. 1100, 2024. doi: 10.3390/pathogens13121100.
- HUI, R.W.H. *et al.* Prospect of emerging treatments for hepatitis B virus functional cure. *Clinical and Molecular Hepatology*, v. 31, S165, 2025. doi: 10.3350/cmh.2024.0855.
- JIAN, W. *et al.* Hepatitis surface B antigen clearance induced by long-term tenofovir disoproxil fumarate monotherapy in chronic hepatitis B treatment: a meta-analysis and longitudinal modeling analysis. *Virology Journal*, v. 22, p. 158, 2025. doi: 10.1186/s12985-025-02788-6.
- KERKAR, N. & HARTJES, K. Hepatitis C virus—pediatric and adult perspectives in the current decade. *Pathogens*, v. 14, p. 11, 2025. doi: 10.3390/pathogens14010011.
- KUMAR, A. *et al.* Applications of CRISPR/Cas as a toolbox for hepatitis B virus detection and therapeutics. *Viruses*, v. 16, p. 1565, 2024. doi: 10.3390/v16101565.
- LE, D.H.H. *et al.* Hepatitis C virus-core antigen: implications in diagnostic, treatment monitoring and clinical outcomes. *Viruses*, v. 16, p. 1863, 2024. doi: 10.3390/v16121863.
- LI, J. *et al.* Current trends and advances in antiviral therapy for chronic hepatitis B. *Chinese Medical Journal*, v. 137, p. 2821, 2024. doi: 10.1097/CM9.00000000000003178.
- LUMLEY, S.F. *et al.* Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogue therapy: WHO consultation on questions, challenges, and a roadmap for the field. *The Lancet Microbe*, v. 6, p. 101076, 2025. doi: 10.1016/j.lanmic.2025.101076.

NGUYEN, L. *et al.* Advanced siRNA delivery in combating hepatitis B virus: mechanistic insights and recent updates. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 22, 2024. doi: 10.1186/s12951-024-03004-3.

SHU, Y. *et al.* Anti-HBV treatment partially restores the dysfunction of innate immune cells and unconventional T cells during chronic HBV infection. *Frontiers in Immunology*, v. 16, p. 1611976, 2025. doi: 10.3389/fimmu.2025.1611976.

TORRE, P. *et al.* Elimination of HCV infection: recent epidemiological findings, barriers, and strategies for the coming years. *Viruses*, v. 16, p. 1792, 2024. doi: 10.3390/v16111792.

WU, D. *et al.* Update on the treatment navigation for functional cure of chronic hepatitis B: expert consensus 2.0. *Clinical and Molecular Hepatology*, v. 31, S134, 2025. doi: 10.3350/cmh.2024.0780.

XIE, Z. & PROTZER, U. Activating adaptive immunity by bispecific, T-cell engager antibodies: bridging infected and immune-effector cells is a promising novel therapy for chronic hepatitis B. *Antiviral Research*, v. 229, p. 105972, 2024. doi: 10.1016/j.antiviral.2024.105972.

ZHENG, J. *et al.* Achieving chronic hepatitis B functional cure: factors and potential mechanisms. *Virus Research*, v. 351, p. 199507, 2025. doi: 10.1016/j.virusres.2024.199507.

ZOULIM, F. *et al.* Hepatitis B virus DNA integration: implications for diagnostics, therapy, and outcome. *Journal of Hepatology*, v. 81, p. 1087, 2024. doi: 10.1016/j.jhep.2024.06.037.